

© О. В. Ромашенко, Т. В. Горбач*, В. В. Румбешт

УДК 616. 127-08-035

О. В. Ромашенко, Т. В. Горбач*, В. В. Румбешт

КЛИНИКО- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОФЛАВИНА ПРИ ИШЕМИИ МИОКАРДА

**Белгородский государственный национальный исследовательский университет
(г. Белгород, Россия)**

***Харьковский государственный медицинский университет (г. Харьков)**

Работа выполнена при поддержке гранта НИУ «БелГУ»: Проект №419112011 от 17 января 2012 года «Клинико-фармакологические подходы к персонализации назначения препаратов метаболического ряда при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца», выполняемый вузом в рамках государственного задания.

Вступление. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему занимает стойкую лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности в России, Украине и большинстве Европейских стран [6,8]. Несмотря на принятые стандарты лечения, проблема эффективного лечения ИБС остаётся нерешённой [3,8]. Одним из возможных путей повышения клинической эффективности лечения стабильной стенокардии напряжения можно считать включение в программу фармакотерапии наряду с базисными средствами (антиагрегантами, бета-блокаторами, статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)) препаратов метаболического ряда [5]. На сегодняшний день единственным кардиоцитопротектором, рекомендованным Европейским обществом кардиологов и Всероссийским научным обществом кардиологов для лечения стабильной стенокардии напряжения является триметазидин (Предуктал МВ) как препарат с доказанной антиангинальной эффективностью [3,5]. Однако, существует целый ряд метаболических корректоров, которые потенциально могут использоваться в качестве кардиоцитопротекторов (милдронат, фосфокреатин и др.), но не обладают такой обширной доказательной базой, как триметазидин.

Предметом нашего изучения явился комплексный препарат метаболического ряда цитофлавин, состоящий из 4х компонентов – янтарной кислоты, никотинамида, рибофлавина и инозина (рибоксина) [7]. Показанием к его назначению является церебральная ишемия [7], хотя данный препарат изучался также у пациентов с острым инфарктом миокарда в качестве кардиоцитопротектора при совместном применении с перфтораном [4]. Ответ на вопрос – возможно ли использование данного препарата для лечения пациентов со стабильной стенокардией напряжения – в литературе нам найти не удалось.

Цель исследования – определить потенциальную возможность и целесообразность использования метаболического корректора цитофлавина для лечения ишемической болезни сердца на основании изучения его клинической эффективности у пациентов со стабильной стенокардией напряжения и исследования механизма действия препарата при экспериментальной ишемии миокарда.

Объект и методы исследования. Клиническая часть исследования была выполнена на базе кардиологического отделения № 1 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Объектом открытого рандомизированного клинического исследования явились 52 пациента с диагнозом: ИБС: стабильная стенокардия напряжения I-III функционального класса (ФК), постинфарктный кардиосклероз (у 69 % пациентов) в сочетании с гипертонической болезнью II-III стадии, 2-3 степени, осложнившихся хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-IIA стадий, I-III ФК по NYHA. У 33 % больных сопутствующим явился сахарный диабет II типа различной степени тяжести. Верификация диагноза, комплекс обследований и лечебная тактика проводились согласно Рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2008) [3]. Больных поделили на две группы: 1-ю составили 43 пациента, которые получали только базисное лечение (антиагреганты, бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ), 2-ю – 9 пациентов, которым дополнительно к базисной терапии назначали цитофлавин в дозе 10 мл внутривенно капельно в разведении 200 мл 0,9 % раствора NaCl 1 раз в сутки на протяжении 10 дней с продолжением приёма препарата в таблетированной форме на протяжении 4 недель. Препарат назначали пациентам с сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатией. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести течения заболевания. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $56,37 \pm 1,42$ лет, 2-й группы – $58,88 \pm 1,55$ лет ($p > 0,05$). Клиническую эффективность медикаментозной терапии оценивали методом экспертных оценок по субъективным и объективным показателям с расчётом коэффициента эффективности лечения ($K_{эл}$) в процентах

Таблиця 1

Показатели энергетического обмена в динамике лечения пациентов со стенокардией напряжения ($M \pm m$)

Показатели	Базисная терапия, n=43		Базисная терапия + цитофлавин, n=9	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АТФ сыворотки крови, мкмоль/л	209,40±5,10	231,88±9,85	222,25±11,03	222,18±9,45
АТФ/АДФ сыворотки крови	1,46±0,07*	1,85±0,13*	1,76±0,21	1,79±0,24
АДФ сыворотки крови, мкмоль/л	179,88±34,63	129,01±6,63	132,71±9,75	128,71±9,75
2,3ДФГ эритроцитов, мкмоль/мл	7,40±0,36*	5,77±0,08*	7,10±0,29	6,58±0,24

Примечание: достоверность различий между группами до и после лечения * $p < 0,05$.

по разработанному нами способу (Патент Украины №58859А [2]) применительно к пациентам со стенокардией.

Экспериментальную часть исследования проводили на базе кафедры биологической химии Харьковского государственного медицинского университета. Объектом исследования явились 16 крыс-самцов линии Вистар возрастом 10 месяцев, которых содержали в стандартных условиях вивария. Использовали следующие группы животных: 1) интактные крысы (n=6); 2) крысы с экспериментальной ИБС (n=5); 3) крысы с ИБС, которым вводили цитофлавин (n=5). Возраст животных выбран из позиции соответствия 10-месячных крыс среднему возрасту человека.

Моделирование ИБС проводили по методу, описанному Гаман Д. В. (2011) [1]: ежедневно в течение 7 дней подкожно крысам вводили 0,1 мл 0,1% раствора адреналина и 1 мл 2,5% эмульсии гидрокортизона. Дозу вводимого с терапевтической целью цитофлавина рассчитывали по формуле Рыболова Ю. Р. (1979), она составила 0,07мл/100грамм крысы в 1,5 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно 1 раз в сутки, что эквивалентно рекомендованной дозе для человека (10 мл внутривенно капельно в разведении 200 мл 0,9% раствора NaCl 1 раз в сутки). Животных выводили из эксперимента через 10 дней после введения цитофлавина путем декапитации. Сердце перфузировали охлажденным 0,9% раствором NaCl. Приготовление гомогенатов миокарда и выделение митохондрий производили по методу, описанному Н. П. Мешковой, С. Е. Севериным (1979). Из гепаринизированной крови выделяли эритроциты центрифугированием. Отмытые эритроциты использовали для определения содержания 2,3-дифосфолицерата (2,3-ДФГ) и свободных нуклеотидов – аденозинтрифосфорной (АТФ) и аденозиндифосфорной кислот (АДФ) (Мранова И. С., 1975). В сыворотке крови определяли содержание АТФ, АДФ, пирувата, лактата, МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) с помощью наборов реагентов фирмы НВР “DAC-Spectro Med” (Кишинёв, Молдова), активность лактатдегидрогеназы₁ (ЛДГ₁) – с помощью наборов реагентов фирмы Labsystem (Финляндия); в митохондриях

исследовали активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), цитратсинтазы (ЦС) и пируватдегидрогеназы (ПДГ); в гомогенате миокарда определяли активность гексокиназы, креатинфосфокиназы (КФК), фосфофруктокиназы (ФФК), уровень пирувата, лактата и АТФ (Прохорова М. И., 1982) .

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы SPSS for Windows 11. Применялся метод сравнения двух средних на основании t-критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение.

Сравнительный анализ клинической эффективности лечения пациентов 1й и 2й групп показал наличие тенденции к повышению антиангинального эффекта базисной терапии при дополнительном использовании цитофлавина на 20% ($p=0,072$). Однако, на показатель суммарной эффективности лечения данный факт не оказал существенного влияния: $K_{эл}$ в 1й группе больных составил $15,95 \pm 4,21\%$, а во 2й группе – $22,21 \pm 7,24\%$ ($p > 0,05$).

Исследование показателей энергетического обмена в группах сравнения показало уменьшение энергодефицита в 1й группе больных в виде повышения уровня АТФ и снижения уровня АДФ в сыворотке крови с возрастанием соотношения данных показателей и отсутствие позитивных изменений во 2й группе (табл. 1). Уменьшение энергодефицита в 1й группе больных сопровождалось достоверным снижением степени тканевой гипоксии согласно динамике показателя 2,3ДФГ, в то время как во 2й группе таких изменений не наблюдалось.

Полученные данные свидетельствуют о наличии положительного влияния базисной терапии стенокардии напряжения на показатели энергетического обмена и об отсутствии такового у цитофлавина.

Анализ нежелательных лекарственных реакций (НЛР) показал высокую частоту их возникновения у пациентов, получавших цитофлавин. Так, у 1 пациентки отмечалось нарушение ритма сердечных сокращений, у 2 пациентов – гипотония, головокружение, слабость и у 1 пациентки – боль в эпигастральной области. Т.е. почти у половины обследованных нами больных цитофлавин вызывал НЛР.

Таблиця 2

Показатели метаболизма миокарда у крыс 10 месяцев в норме, при экспериментальной ИБС и на фоне введения цитофлавина ($M \pm m$)

Показатели		Интактные крысы, n=6	Крысы с ИБС, n=5	Крысы с ИБС+ цитофлавин, n=5
Эритроциты	АТФ, мкмоль/л	664,54±14,49 ^{ΔΔ##}	594,44±5,75 ^{**}	582,47±5,24 ^{**}
	АДФ, мкмоль/л	315,11±8,78	330,53±16,05	316,05±3,01
	2,3ДФГ, мкмоль/мл	4,82±0,29 ^{ΔΔ##}	7,21±0,32 ^{**}	6,84±0,15 ^{**}
Сыворотка крови	АТФ, мкмоль/л	200,08±3,47 ^{ΔΔ##}	162,81±4,57 ^{**#}	177,70±2,15 ^{**Δ}
	АДФ, мкмоль/л	75,92±1,58 ^{##}	79,31±1,13 ^{##}	91,21±0,79 ^{**ΔΔ}
	Пируват, мкмоль/л	58,59±2,26 [#]	59,95±1,02 ^{##}	51,57±0,68 ^{*ΔΔ}
	Лактат, мкмоль/л	0,50±0,03 ^{##}	0,62±0,14	0,67±0,02 ^{**}
	КФК-МВ, мккатал/л	0±0 ^{ΔΔ##}	0,25±0,04 ^{**}	0,21±0,02 ^{**}
	ЛДГ ₁ , мккатал/л	0,02±0,00 ^{ΔΔ##}	0,09±0,01 ^{**}	0,09±0,00 ^{**}
Митохондрии миокарда	СДГ, нмоль/мин-мг белка	17,82±1,10 ^{ΔΔ##}	11,83±0,47 ^{**#}	13,45±0,47 ^{**Δ}
	ЦС, нмоль/мин-мг белка	3,94±0,23 ^{ΔΔ#}	2,38±0,21 ^{**#}	3,21±0,20 ^{*Δ}
	ПДГ, мкмольНАД/мин-мг белка	31,04±0,89 ^{ΔΔ}	21,68±0,90 ^{**##}	31,34±0,73 ^{ΔΔ}
Гомогенат миокарда	Гексокиназа, мкмоль/мг белка-час	27,38±1,20 ^{ΔΔ##}	36,22±0,54 ^{**#}	34,25±0,62 ^{**Δ}
	КФК, мккатал/г белка-час	106,13±18,71	138,95±1,24 ^{##}	104,76±3,56 ^{ΔΔ}
	ФФК, ммоль/мг белка-час	12,97±0,54 ^{ΔΔ##}	16,38±0,71 ^{**#}	19,38±0,62 ^{**Δ}
	Пируват, мкмоль/г ткани	0,16±0,01 [#]	0,19±0,01	0,19±0,01 [*]
	Лактат, мкмоль/г ткани	3,10±0,34 ^Δ	2,09±0,24 ^{*#}	3,33±0,39 ^Δ
	АТФ, мкмоль/л	3,08±0,24 ^{ΔΔ#}	1,18±0,08 ^{**##}	2,09±0,16 ^{*ΔΔ}

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат, АДФ – аденозиндифосфат, 2,3ДФГ – 2,3дифосфоглицерат, КФК-МВ – МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ₁ – лактатдегидрогеназа (1 тип), СДГ – сукцинатдегидрогеназа, ЦС – цитратсинтаза, ПДГ – пируватдегидрогеназа, КФК – креатинфосфокиназа, ФФК – фосфофруктокиназа. Достоверность различий: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с интактными крысами аналогичного возраста; ^Δ $p < 0,05$; ^{ΔΔ} $p < 0,01$ в сравнении с группой ИБС того же возраста; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ в сравнении с группой ИБС+цитофлавин того же возраста.

Результаты экспериментальной части исследования представлены в **таблице 2**.

При моделировании ишемии миокарда у крыс 10 месяцев обнаружено достоверное повышение уровня 2,3ДФГ в эритроцитах, снижение концентрации АТФ в эритроцитах, сыворотке крови и гомогенате миокарда, что свидетельствует о развитии тканевой гипоксии и энергодефицита. Обнаруженное увеличение уровня органоспецифических миокардиальных ферментов – КФК-МВ и ЛДГ₁ – в сыворотке крови отражает процесс дестабилизации мембран кардиомиоцитов, «утечку» ферментов из цитоплазмы. В митохондриях обнаружено достоверное снижение активности изучаемых ферментов – СДГ, ЦС, ПДГ, что свидетельствует о снижении интенсивности окислительного фосфорилирования и окислительного декарбоксилирования пирувата и объясняет механизм возникновения энергодефицита при ишемии. В миокарде компенсаторно активируются гликолитические ферменты – ГК и ФФК, а также фермент субстратного фосфорилирования КФК – с целью обеспечения кардиомиоцитов энергией в условиях дефицита кислорода.

Введение цитофлавина крысам приводило к достоверной активации изученных митохондриальных ферментов – СДГ, ЦС и ПДГ, вследствие чего повышалась концентрация АТФ в гомогенате миокарда и в сыворотке крови. Полученные данные четко отражают механизм синергетического

действия компонентов цитофлавина: янтарная кислота как внутриклеточный метаболит цикла Кребса под действием фермента СДГ трансформируется в следующий метаболит фумаровую кислоту, стимулируя аэробный гликолиз и тканевое дыхание; рибофлавин (витамин В₂) является флавиновым коферментом СДГ и следовательно активирует работу сукцинатдегидрогеназы и других ферментов цикла Кребса; никотинамид (витамин РР) в клетках трансформируется в форму никотинамидадениннуклеотида (НАД) и его фосфата (НАДФ), активируя никотинамид-зависимые ферменты цикла Кребса, необходимые для клеточного дыхания и стимуляции синтеза АТФ; инозин (рибозин) является предшественником АТФ, обладает способностью активировать ряд ферментов цикла Кребса, стимулируя синтез ключевых ферментов-нуклеотидов: флавинадениндинуклеотида (ФАД) и НАД [7]. Однако, судя по динамике 2,3ДФГ, МВ-КФК и ЛДГ₁, описанные метаболические изменения внутри кардиомиоцитов не приводят к уменьшению степени тканевой гипоксии и стабилизации мембран.

Сопоставление результатов клинической и экспериментальной частей исследования позволяет сделать вывод о том, что цитофлавин применять при стабильной стенокардии напряжения нецелесообразно, поскольку механизм его действия связан с активацией цикла Кребса, аэробного гликолиза и требует присутствия достаточно большого

количества кислорода, что является весьма затруднительным при ишемии миокарда. Полученные другими авторами позитивные результаты использования цитофлавина при остром инфаркте миокарда подтверждают нашу мысль, поскольку в упомянутом исследовании цитофлавин применялся совместно с корректором доставки кислорода перфтораном [4]. Иными словами, главным условием реализации метаболических эффектов цитофлавина является адекватная доставка кислорода. При несоблюдении такого условия цитофлавин назначать нельзя.

Выводы.

1. Дополнительное назначение цитофлавина к средствам базисного лечения стабильной стенокардии напряжения приводит к повышению антиангинального эффекта на 20 %, что, однако не отражается на суммарной эффективности лечения, не сопровождается коррекцией энергетического статуса и тканевой гипоксии, но в половине случаев вызывает нежелательные лекарственные реакции у пациентов.

2. При экспериментальной ишемии миокарда цитофлавин достоверно активизирует

митохондриальные ферменты – сукцинатдегидрогеназу, цитратсинтазу и пируватдегидрогеназу, вследствие чего повышается концентрация АТФ в гомогенате миокарда и в сыворотке крови, однако без эффекта стабилизации мембран кардиомиоцитов и без уменьшения тканевой гипоксии.

3. Основным условием реализации метаболических эффектов цитофлавина является сохранность адекватной доставки кислорода к тканям, что при ишемии миокарда весьма затруднительно и обосновывает нецелесообразность использования данного препарата у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Перспективы дальнейших исследований.

При ишемии миокарда наиболее перспективными можно считать исследования, посвященные изучению метаболических корректоров, для реализации эффектов которых не требуется сохранность адекватной доставки кислорода, но, которые, напротив, могут оказывать цитопротекторное действие в условиях острого дефицита кислорода, тем самым продлевая жизнь кардиомиоцитам.

Литература

1. Гаман Д. В. Особенности мофо-функциональной ультраструктуры сердца при экспериментальной ишемии миокарда / Д. В. Гаман, М. И. Конопенко, Т. Ю. Тюбка // Укр. биофармацевтический журн. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 16-20.
2. Гейченко В. П. Способ оценки клинической эффективности лечения сердечной недостаточности у больных гипертензивной болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца / В. П. Гейченко, О. В. Мужиль (Ромашенко). – Пат. 58859 А України, МПК 7А61В5/00 № 2002118983, заяв. 12. 11. 2002; опубл. 15. 08. 2003. Бюл. № 8. – 5 с.
3. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Прил. 4. – Т. 7, № 8. – 40 с.
4. Жирков А. М. Совместное использование корректора доставки кислорода перфторана и субстратного антигипоксанта цитофлавина в интенсивной терапии острого инфаркта миокарда / А. М. Жирков, Б. В. Батоцыренов, В. П. Амагиров // Вестн. СПбГМА им. И. И. Мечникова. – 2007. – № 4. – С. 106-110.
5. Оганов Р. Г. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа выявления пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии / Р. Г. Оганов, М. Г. // Кардиология. – 2007. – № 3. – С. 4-13.
6. Ратманова А. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность – статистика по европейским странам (2008) / А. Ратманова // Medicine Review. – 2009. – Глзеп Т. 6, № 1. – С. 6-12.
7. Регистр лекарственных средств России www.rlsnet.ru.
8. Шальнова С. А. Ишемическая болезнь сердца в России: распространённость и лечение (по данным клинко-эпидемиологических исследований) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Тер. архив. – 2011. – № 1. – С. 7-12.

УДК 616. 127-08-035

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОФЛАВИНА ПРИ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Ромашенко О. В., Горбач Т. В., Румбешт В. В.

Резюме. В ходе клинического исследования пациентов со стабильной стенокардией напряжения обнаружено повышение антиангинального эффекта базисной фармакотерапии при дополнительном назначении цитофлавина на 20 %, что, однако не отражается на суммарной эффективности лечения, не сопровождается коррекцией энергетического статуса и тканевой гипоксии, но в половине случаев вызывает нежелательные лекарственные реакции у пациентов. При экспериментальной ишемии миокарда цитофлавин приводит к активации митохондриальных ферментов, аэробного гликолиза, с повышением уровня АТФ в гомогенате миокарда и в сыворотке крови, но без стабилизации мембран клеток и уменьшения гипоксии. Полученные данные обосновывают нецелесообразность использования цитофлавина для лечения пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Ключевые слова: ишемия миокарда, цитофлавин, кардиоцитопротекция, стабильная стенокардия, эксперимент на животных.

УДК 616. 127-08-035

КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЦИТОФЛАВІНУ ПРИ ІШЕМІЇ МІОКАРДУ**Ромашенко О. В., Горбач Т. В., Румбешт В. В.**

Резюме. У ході клінічного дослідження пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги виявлено підвищення антиангінального ефекту базисної фармакотерапії при додатковому призначенні цитофлавіну на 20 %, що, однак, не відбивається на сумарній ефективності лікування, не супроводжується корекцією енергетичного статусу (вміст АТФ у сироватці $222,18 \pm 9,45$ мкмоль/л проти $222,25 \pm 11,03$ до початку лікування) і тканинної гіпоксії (2,3 ДФГ еритроцитів $-6,58 \pm 0,24$ мкмоль/мл проти $7,10 \pm 0,29$ до початку лікування), але в половині випадків викликає небажані лікарські реакції у пацієнтів. При експериментальній ішемії міокарду (ЕІМ) цитофлавін призводить до активації мітохондріальних ферментів (підвищення активності піруватдегідрогенази до $31,34 \pm 0,73$ мкМ/минЧмг белка проти $21,68 \pm 0,90$ при ЕІМ, цитратсинтази-у 1,5 рази) з підвищенням рівня АТФ в гомогенаті міокарда ($2,09 \pm 0,16$ мкмоль/л против $1,18 \pm 0,08$ при ЕІМ) але без зменшення гіпоксії (концентрація 2,3 ДФГ у еритроцитах $6,84 \pm 0,15$ мкмоль/мл проти $7,21 \pm 0,32$ при ЕІМ). Отримані результати обґрунтовують недоцільність використання цитофлавіну для лікування пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги.

Ключові слова: стабільна стенокардія, ішемія міокарду, цитофлавін, експеримент, щури, ферменти, мітохондрії міокарду, еритроцити, сироватка крові.

UDC 616. 127-08-035

Clinical-Experimental Research of Cytoflavine Efficiency at the Myocardium Ischemia**Romashenko O. V., Gorbach T. V., Rumbesht V. V.**

Summary. Research objective: to define the potential possibility of the metabolic drug Cytoflavine use in complex pharmacotherapy of stable angina pectoris.

Object and research methods: 1) it was spent the opened randomized clinical research of 52 patients with I-III functional classes of stable angina pectoris. Patients were divided on two groups: 1st – basic treatment (antiaggregants, beta-adrenoblockers, statins, inhibitors of angiotensin converting enzyme) ($n=43$) and 2nd – basic treatment with additional introduction of Cytoflavine ($n=9$); 2) it was executed the experimental research on 16 rats of Wistar line, which were divided into groups: 1st – intact animals, 2nd – rats with experimental myocardium ischemia, 3rd – rats with myocardium ischemia, which were entered the Cytoflavine. It was investigated the indicators of a power exchange: concentration of adenosinetriphosphate (ATP) and adenosinediphosphate (ADP) in blood serum, erythrocytes and in myocardium; concentration of pyruvate and lactate in blood serum and in myocardium; level of kreatinephosfokinase MB-fraction, activity of lactate dehydrogenase1 in blood serum; activity of succinatedehydrogenase, citratesyntetase and pyruvatedehydrogenase in mitochondria; activity of hexokinase, kreatinephosfokinase and phosphofructokinase in myocardium. Degree of tissue hypoxia was estimated on level 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes.

Results of research. During clinical research of patients with a stable angina pectoris there were revealed the increase of antianginal effect of basic pharmacotherapy in case of additional appointment of Cytoflavine on 20 %, that, however were not reflected in total efficiency of treatment, not accompanied by correction of the power status and tissue hypoxia, but in half of cases caused undesirable medicinal reactions in patients. At an experimental ischemia of a myocardium Cytoflavine leads to activation of mitochondrial enzymes – succinatedehydrogenase, citratesyntetase and pyruvatedehydrogenase with stimulation aerobic glycolysis, increase of ATP level in myocardium and in blood serum, but without effect of cardiomyocytes' membranes stabilization and with preservation of the hypoxia phenomena. The basic condition for realization of metabolic effects of Cytoflavine is safety of oxygen adequate delivery to tissues that at a myocardium ischemia is very difficultly to reach.

Conclusions. The obtained data of a cliniko-experimental research prove inexpediency of use Cytoflavine for treatment of patients with a stable angina pectoris.

Key words: myocardium ischemia, Cytoflavine, cardiocytoprotection, stable angina pectoris, experiment on animals.

Стаття надійшла 25. 03. 2013 р.

Рецензент – проф. Шапошников А. О.